

## ●症 例

## 顕著な肺高血圧症を伴った肺気腫の1例 —肺野小血管断面積の評価からみた病態の解析—

西村 眞樹<sup>a</sup> 山口 悦郎<sup>a</sup> 田中 博之<sup>a</sup>  
横江 徳仁<sup>a</sup> 勝田 英介<sup>b</sup> 石口 恒男<sup>b</sup>

要旨：患者は労作時呼吸困難を主訴とする69歳、男性。胸部CTで、軽度の肺気腫と限局的な間質性肺炎を認め、呼吸機能検査ではDLcoのみが低下していた。心臓カテーテル検査では、肺動脈圧77/35（平均51）mmHgと高度の肺高血圧症（PH）を呈していた。肺血栓塞栓症、膠原病、その他の肺動脈性肺高血圧症は否定され、軽度の肺気腫に関連したout of proportion PHと考えられた。CTでの肺野小血管断面積を用いて既報の方法で推定した肺動脈圧値と実測値は近似しており、肺気腫でのPHをCT像から予測できる可能性がある。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症、肺野小血管断面積径比率  
COPD, PH, %CSA

## 緒 言

呼吸器疾患に伴う肺高血圧症（PH）として、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を代表とする閉塞性肺疾患、肺線維症や結核後遺症などの拘束性肺疾患があげられていたが、第4回肺高血圧症ワールドシンポジウム（ダナポイント、2008）で新たに拘束性および閉塞性の混合型パターンをとる呼吸器疾患が追加された<sup>1)</sup>。この新しいサブグループには気管支拡張症、嚢胞性肺線維症、気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema：CPFE）が含まれている。また、COPD患者において肺の機能的障害が軽度～中等度であるにもかかわらず顕著な呼吸困難と肺動脈圧の上昇を示すout of proportion PHの存在が認識されつつある<sup>2)</sup>。今回我々は、CT上の肺気腫の程度と肺動脈圧に大きな乖離がみられ、軽度の肺気腫によるout of proportion PHが主病態と考えられた症例を経験した。また既報のMatsuokaらの方法に準じて、肺野小血管断面積比率（% cross-sectional area：%CSA）を測定した<sup>3)</sup>。本例における診断経過、CT像での肺野小血管断面積比率を計測することの有用

性等について報告する。

## 症 例

患者：69歳、男性。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：2000年、心筋梗塞。

2008年、胆石症（手術加療）、肺気腫〔チオトロピウム（tiotropium）18μgの吸入とツロブテロール（tulobuterol）1mgの貼付で治療中〕。

生活歴：喫煙歴、20本/日×40年。職業歴、農業。

粉塵吸入歴：なし。

現病歴：陳旧性心筋梗塞、胆石症術後で他院通院中であつた。2009年7月に急性肺炎の診断で他院に入院し加療を受けた。退院後も呼吸困難を自覚していた。8月17日より労作時呼吸困難が増悪し、肺気腫の増悪、心不全による低酸素血症を疑われ他院に緊急入院した。精査にて肺高血圧症を疑われ、11月17日愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科を紹介され受診、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長157cm、体重52kg、体温35.2℃、血圧100/80mmHg、脈拍80/min・整、SpO<sub>2</sub>92%（O<sub>2</sub>2L/min経鼻カニューラ）。呼吸音特記事項なし。下腿浮腫認めず。

血液生化学検査では肝機能の軽度上昇と、CRPの軽度上昇を認め、またBNP730.5pg/mlと著明な上昇を認めた。凝固線溶系は、特に異常は認めなかった。O<sub>2</sub>2L/min経鼻酸素投与下動脈血液ガス分析では、PaO<sub>2</sub>61.4

連絡先：西村 眞樹

〒480-1195 愛知県愛知郡長久手市岩作雁又1-1

<sup>a</sup>愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

<sup>b</sup>同 放射線科

(E-mail: piisuke3@aichi-med-u.ac.jp)

(Received 4 Jul 2013/Accepted 9 Jan 2014)

Torr, PaCO<sub>2</sub> 27.7 Torrと低酸素血症を認めた。抗核抗体, RF, 抗RNP抗体, 抗Scl70抗体, 抗Jo1抗体など膠原病関連の自己抗体はすべて陰性であり, 膠原病の可能性は低いと考えられた。O<sub>2</sub> 2L/min 経鼻酸素投与下 24 時間 SpO<sub>2</sub> モニターでは, 88%以下の合計時間は1時間 28分 (6.8%)であった。

呼吸機能検査では (表1) 閉塞性換気障害, 拘束性換気障害ともに認めず, 気管支拡張薬吸入前後での1秒量の変化もなかったが, 肺拡散能のみ 26.9%と低下していた。

胸部CT所見 (図1) では, 両側肺に軽度の気腫性変

表1 呼吸機能検査

	2009年12月2日		2010年1月29日
	吸入前	吸入後	
VC [ml (%) ]	3,250 (104.5)	3,210 (103.2)	3,220 (103.9)
FVC [ml (%) ]	3,400 (109)	3,440 (110.6)	2,950 (95.2)
FEV <sub>1.0</sub> [ml (%) ]	2,400 (113)	2,440 (115.6)	2,120 (101.4)
FEV <sub>1.0</sub> /FVC (%)	70.6	70.9	71.9
FRC [ml (%) ]	2,780 (78)		2,580 (73.1)
DLco/VA (%)	34.6		33.9

化を認め, ImageJ ver 1.4 (<http://rsbweb.nih.gov/ij/>) を用いて%低吸収域 (閾値: -950) を計測したところ, 上肺野 25%, 中肺野 14%, 下肺野 12%であった。なお肺動脈に造影欠損は認めなかった。肺換気血流シンチグラフィでは, 右中肺野内側~下肺野の換気低下が認められるも, 肺塞栓症を疑う所見は認めなかった。両肺底部には限局性の間質性肺炎を認めた。

心電図では, 右脚ブロック, 右軸変異を認めた。心臓超音波検査では, 2000年発症の心筋梗塞の既往があり, 左室後壁は無収縮であったが, 心駆出率 50.2%と保たれていた。右心房, 右心室ともに拡大を認め, 心室中隔が右心室より圧迫され扁平化をきたしており, 三尖弁閉鎖不全中等度, 推定右室圧 64~74 mmHg, 三尖弁圧較差 54 mmHg, 下大静脈径 19.3 mm で, 呼吸変動がみられた。

高度の右心負荷を疑う所見を認めたため, 右心カテーテル検査を施行した。肺動脈楔入圧 11/10 (平均 8) mmHg, 肺動脈圧 77/35 (51) mmHg, 右室圧 61/14 (16) mmHg, 右房圧 19/11 (11) mmHg, 上大静脈圧 17/8 (8) mmHg, 下大静脈圧 13/10 (9) mmHg, 心拍出量 3.07 L/min (熱希釈法) と高度の肺高血圧症を認めた。また, 酸素飽和度の心内上昇は認めず, 心房中隔欠損症などの

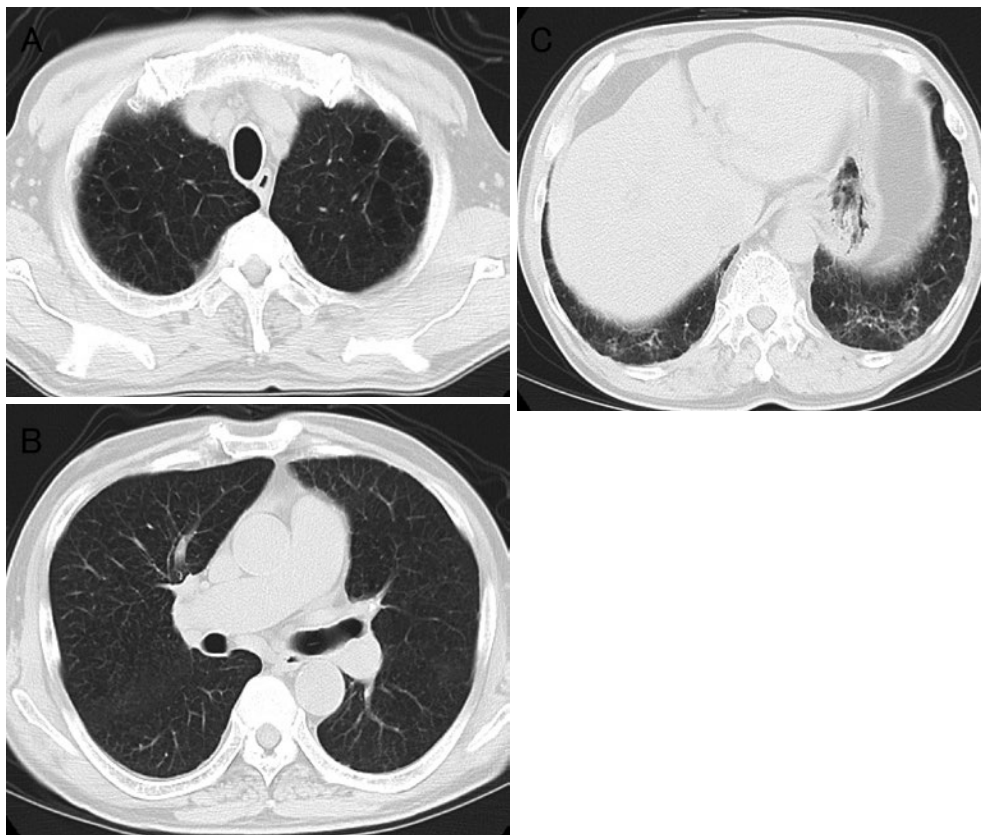


図1 2009年10月, 入院時胸部CT画像。(A) 両側肺尖に気腫性嚢胞と低吸収域を認める。(B) 気管分岐下の断面で軽度気腫性変化を認める。(C) 両下肺背側に限局性線維化を認める。

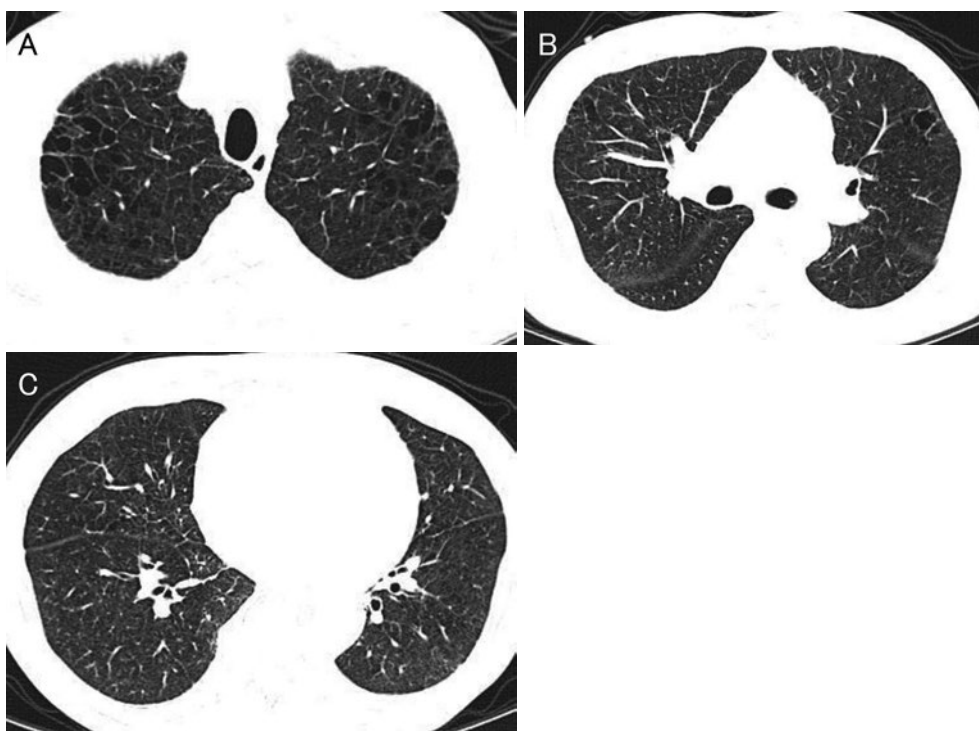


図2 肺野小血管断面面積比率の計算に使用した画像。(A) 大動脈弓より1 cm 上の断面。(B) 気管分岐部の1 cm 下の断面。(C) 右下肺静脈の1 cm 下の断面。

シャント疾患は否定的であった。

今回の症例において、CT上の肺気腫の程度と肺動脈圧に大きな乖離がみられた。そこで Matsuoka らの方法に準じて、肺野小血管断面面積比率(%CSA)を測定した<sup>3)</sup>。以下原法を示すと、測定には画像処理ソフトである ImageJ を使用。論文に準じて平滑化フィルターを使用し、関数は LUNG を使用。管電流 120 kV、電圧 560 mA、スライス幅 1.0~1.5 mm の肺野条件の CT で、大動脈弓より 1 cm 上の断面、気管分岐部の 1 cm 下の断面、右下肺静脈の 1 cm 下の断面を評価画像とする(図 2)。まず CT 値が  $-500$  HU (Hounsfield Unit) と  $-1,024$  HU 間のピクセルを選択することによりそれらを肺野とする(図 3A)。次にその画像を  $-720$  HU を境に二値画像とする(図 3B)。そして ImageJ の粒子解析機能を用い、血管の直交断面のみを解析するために真円度が  $0.9\sim 1.0$  の結節影を肺血管として選別する(図 3C)。さらに亜区域血管に相当する断面積が  $5\sim 10$  mm<sup>2</sup> と亜々区域血管に相当する  $5$  mm<sup>2</sup> 以下の血管に分けてそれぞれの総断面積を求め<sup>3)</sup>。それらを分子とし、それぞれのスライスでの総肺野面積を分母として比率(%CSA<sub>5-10</sub>、%CSA<sub><5</sub>)を求め。

CT 装置は 64 列マルチスライス CT (VCT, GE 製) を使用し、肺野条件で、スライス厚 2.5 mm の画像再構成を行った。今回の症例は、2.5 mm のスライスしか撮

影しておらず、その画像を用いて計測した(図 3)。その結果 %CSA<sub><5</sub> は 0.32、%CSA<sub>5-10</sub> は 0.35 であった。%CSA<sub><5</sub> を Matsuoka らの論文の図 2 にある回帰直線にあてはめると、平均肺動脈圧が約 40 mmHg となって実測値に近似しており、本例が高度な肺高血圧症を呈することは必ずしも奇異ではないと考えられた。

その後の臨床経過としては、肺気腫に対してチオトロピウム 18 μg の吸入とツロブテロール 1 mg の貼付を継続し、肺高血圧症に対して 2009 年 12 月よりボセンタン (bosentan) 125 mg/日 で加療を開始したが、4 ヶ月内服したところで薬剤性皮疹が出現したため内服を中止した。その後呼吸不全の進行により死亡した。

## 考 察

COPD に肺高血圧症を合併する頻度は欧米で高く、我が国では少ないとされるが、守尾の報告によると COPD 患者の 20~35% に肺高血圧症の合併が認められるとされている<sup>4)</sup>。中等症以上の日本人 COPD 47 例で検討された右心カテーテル検査の結果、運動時の肺高血圧は、COPD の重症度と相関を認めたとの報告もある<sup>5)</sup>。しかし、Scharf らによると、気腫性変化の重症度と肺高血圧は関係を認めず、DLco の低下が相関すると報告している<sup>6)</sup>。また、2005~2009 年に Cottin や Mejia らにより提唱された CPFE では、肺癌、肺高血圧症の合併が高く予後

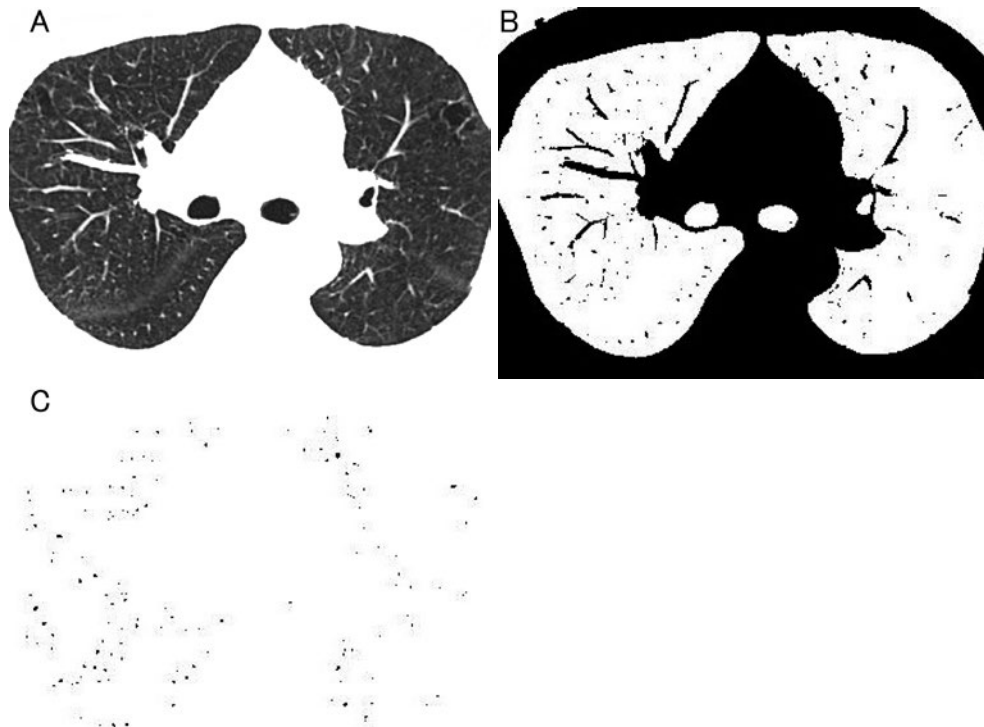


図3 肺野小血管断面積比率を計算するための画像処理. (A) ウィンドウレベルを-720 HU, ウィンドウ幅を1,000 HUとした気管分岐部から1 cm下のCT断面像. ノイズを除去するために画像はガウスぼかしにより平滑化されている. (B) 肺野として-500 HUと-1,024 HUの間のピクセルを選択した. その後, 画像は-720 HUのウィンドウレベルを境に2値画像に変換した. (C) 真円度が0.9~1.0の範囲で, 血管断面積0~5 mm<sup>2</sup>とした場合の粒状分析のための画像.

不良と報告されており, 気腫性変化を伴わない間質性肺炎の患者と比較して, CPFLEは肺高血圧症が重度であると報告されている<sup>7)~9)</sup>. 今回の症例では, 画像所見上は, 軽度の肺気腫と限局的な間質性肺炎を認めたが, 間質性肺炎がびまん性であることが原則であるCPFLEに該当するか否かが問題となる. しかし呼吸機能検査ではDLcoのみが高度に低下していた. 各種検査結果から, 肺血栓塞栓症, 膠原病, その他の肺動脈性肺高血圧症は否定された.

肺血管内皮や血管平滑筋細胞の変化は喫煙初期の段階から始まっているといわれている<sup>10)</sup>. COPDでは血管壁のほぼ全層にわたる変化を認めるが, 特に内膜の肥厚が顕著であると報告されている<sup>11)</sup>. またCOPDでは, 低酸素血症が長期に及ぶと血管増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の誘導や, 持続的な血管攣縮による機械的なストレスの結果として, 恒久的な肺高血圧症に移行していくと考えられている<sup>11)</sup>. Peinadoらの報告によると, 初期の肺血管のリモデリングの成因にCD8陽性T細胞の肺血管浸潤とVEGFが関わり, 低酸素血症を合併していないCOPD患者において肺高血圧症をきたす可能性をあげている<sup>11)</sup>. 一方でDLcoの高

度な低下は肺毛細血管床の減少を反映し, CTで推定される以上に肺気腫が進行していた可能性を支持する. また最近のマウスを用いた研究では, 喫煙による肺気腫とは独立してその成立の前に肺高血圧症が進展し, それには骨髄由来細胞による誘導型一酸化窒素合成酵素が関与していると報告されている<sup>12)</sup>. 本症例もこれらの機序のいずれかが強く働き, 肺気腫の進行よりも先に高度な肺高血圧をきたした可能性がある.

今回Matsuokaらの報告に基づき, %CSAによる平均肺動脈圧の推定を試みた. Matsuokaらの研究対象はもともと米国のNational Emphysema Treatment Trial (NETT)<sup>13)</sup>に含められた重症肺気腫患者で, その1秒量は $28.0 \pm 6.5\%$ であった. 本例は呼吸機能上該当せず, そこで観察された%CSA<sub><5</sub>から平均肺動脈圧を求める回帰式を本例に用いることには慎重であらねばならない. しかし実際に概略当てはまることが確認された. すなわち肺気腫における肺動脈圧は, 主として1秒量で規定した肺気腫の重症度を問わず, 小血管径により推定できる可能性が示された. %CSAは, 高解像度CTにて解析できるため侵襲が少なく, 今後早期肺気腫における肺高血圧症の診断に際して, 有力な傍証となる可能性が考え

られる。今後、より広い重症度の肺気腫患者を対象とした検討が待たれる<sup>14)</sup>。

COPDに合併する肺高血圧症の治療で唯一有効性が示されているのは長期酸素投与のみである。MRC研究では、酸素療法を行わなかったグループは年3 mmHg ずつ肺動脈圧が上昇するのに対して、1日15時間以上の酸素療法を行ったグループでは肺動脈圧に変化がなく、5年間の死亡率も有意に改善したと報告している<sup>15)</sup>。

肺動脈性肺高血圧症の治療として2005年に我が国に導入されたボセンタンは、2008年のダナポイントでのGroup 1疾患に対しての効果は期待されているが、他のGroupに対する効果は現時点では不明である。しかし、COPDに合併する肺高血圧症に対するボセンタン治療もいくつか報告されており、Heldらが、ボセンタン治療により、肺動脈圧、6分間歩行テストの改善を得たとの報告をしている<sup>16)</sup>一方で、Stoltzらは、運動耐容能の改善はなく低酸素血症が悪化した<sup>17)</sup>との報告をしており、効果はさまざまであるのが現状である。

本例では、ボセンタン投与により一時的に酸素化の改善を得たが薬剤性皮疹の出現により継続できなかった。COPDに合併した肺高血圧症の予後は非常に悪く、DLco、%CSAなど駆使し、早期診断、早期治療が今後の治療成績に反映されることに期待したい。

謝辞：本研究は、2009年度私立大学等研究設備整備費等補助金を受けて実施された。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Simonneau G, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 43-54.
- 2) Chaouat A, et al. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371-85.
- 3) Matsuoka S, et al. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 218-25.
- 4) 守尾嘉晃. 肺血管のリモデリング. *COPD FRONTIER* 2005; 4: 33-6.
- 5) 花岡正幸. 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. *総合臨* 2009; 58: 2281-5.
- 6) Scharf SM, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314-22.
- 7) Cottin V, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognized entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-93.
- 8) Mejia M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10-5.
- 9) Cottin V, et al. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest* 2009; 136: 1-2.
- 10) Santos S, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1250-6.
- 11) Peinado VI, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
- 12) Seimetz M, et al. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. *Cell* 2011; 147: 293-305.
- 13) The National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of the national emphysema treatment trial (NETT): a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 518-28.
- 14) Matsuura Y, et al. Quantitative assessment of cross-sectional area of small pulmonary vessels in patients with COPD using inspiratory and expiratory MDCT. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1804-10.
- 15) Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681-6.
- 16) Held M, et al. Pulmonary hypertension in COPD. *Respir Care* 2013; 58: e86-91.
- 17) Stoltz D, et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619-28.

**Abstract****A case of pulmonary emphysema accompanied by remarkable pulmonary arterial hypertension**

Masaki Nishimura<sup>a</sup>, Etsuro Yamaguchi<sup>a</sup>, Hiroyuki Tanaka<sup>a</sup>,  
Norihito Yokoe<sup>a</sup>, Eisuke Katsuda<sup>b</sup> and Tsuneo Ishiguchi<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Internal Medicine,  
Aichi Medical University School of Medicine

<sup>b</sup>Department of Radiology, Aichi Medical University School of Medicine

Slight pulmonary emphysema and localized interstitial pneumonia were observed on chest CT scans. The respiratory function test revealed only decreased DLco. The cardiac catheterization revealed advanced pulmonary hypertension (PH) with pulmonary arterial pressure being 77/35 (mean: 51) mmHg. Because pulmonary thromboembolism, collagen vascular diseases, and pulmonary arterial hypertension caused by other diseases were excluded, we thought that this case had out-of-proportion PH associated with mild emphysema. The pulmonary arterial pressure estimated by a previous report, which uses the cross-sectional area of the small pulmonary vessels on a CT scan, approximated a measured value, thus suggesting the predictability of PH in emphysema from CT images.